

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

BEST AVAILABLE COPY

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



1 bis, rue de Saint Pétersbourg
93800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - L. 600



N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 VI / 01/2001

Réservé à l'INPI		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE	
REMISE DES PIÈCES DATE 7 OCT 2002		CABINET LAVOIX 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09	
N° D'ENREGISTREMENT 75 INPI PARIS			
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0212432 /			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 07 OCT 2002 /			
Vos références pour ce dossier BFF 02/0057 (facultatif)			

Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés métastables de benzoxépines utilisables dans le traitement des dyslipidémies, de l'athérosclérose et du diabète, compositions pharmaceutiques les contenant et procédés de préparation

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation _____ N° _____
	Date _____
	Pays ou organisation _____ N° _____
	Date _____
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		MERCK SANTE	
Prénoms			
Forme juridique		Société par actions simplifiée	
N° SIREN		572028033	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	37 rue Saint-Romain	
	Code postal et ville	69008 LYON	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU **7 OCT 2002**

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0212432

DB 540 W - 01/01/01

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

BFF 02/0057

3 MANDATAIRE (si applicable)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

CABINET LAVOIX

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

2 Place d'Estienne d'Orves

Adresse

Rue

Code postal et ville

75441 PARIS CEDEX 09

Pays

FRANCE

N° de téléphone (facultatif)

01 53 20 14 20

N° de télécopie (facultatif)

01 48 74 54 56

Adresse électronique (facultatif)

brevets@cabinet-lavoix.com

7 INVENTEUR(S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite »,
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

C. JACOBSON
n° 92.1119

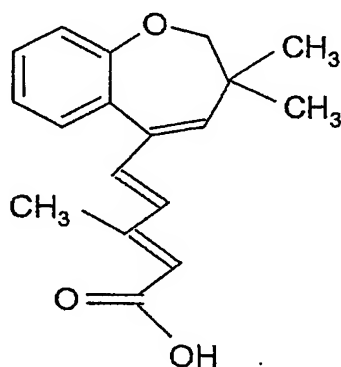


**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

L. MARIELLO

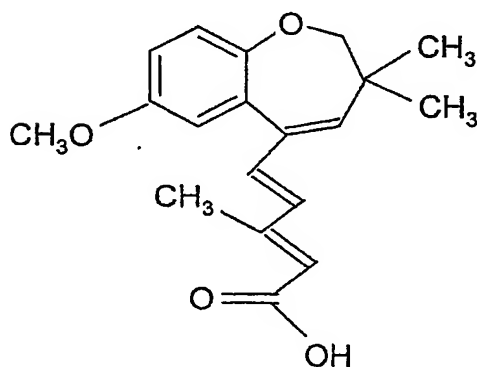
L'invention concerne un procédé d'obtention de la forme métastable de l'acide 2E,4E-5-(3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1-benzoxépin-5-yl)-3-méthyl-pentadièn-2,4-oïque et de quelques-uns de ses dérivés, ainsi que les formes métastables correspondantes de ces composés, en tant que telles.

5 L'acide 2E,4E-5-(3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1-benzoxépin-5-yl)-3-méthyl-pentadièn-2,4-oïque a pour formule :



Les dérivés de cet acide visés par l'invention sont ceux dans lesquels le
10 groupe phényle est substitué par 1 à 2 substituants choisis parmi alkyle, alcoxy et un atome d'halogène.

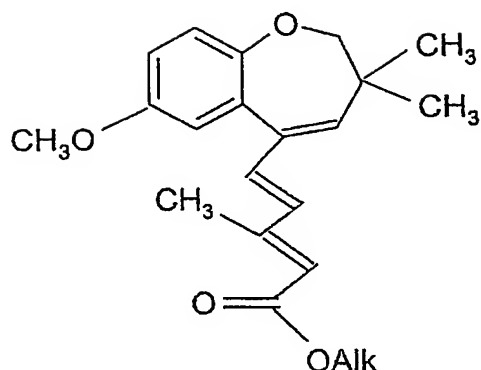
Le composé de formule A :



est notamment divulgué dans FR 98 16 574, à l'exemple 16 (composé 16b).

15 Ce composé a été isolé selon FR 98 16 574 sous sa forme stable.

Selon ce document, l'acide A sous forme stable est préparé à partir d'un ester alkylique correspondant de formule B :

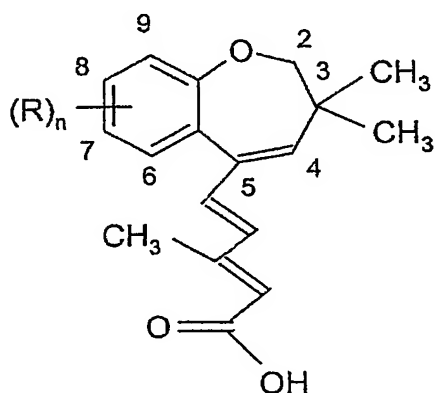


dans laquelle Alk représente alkyle inférieur en C_1-C_6 , par saponification, acidification du milieu réactionnel et extraction, puis cristallisation dans un solvant organique, tel que l'acétate d'éthyle.

- 5 D'autres solvants utilisables pour recristalliser l'acide A sous sa forme stable sont l'acétonitrile, le méthanol, le tétrahydrofurane, l'éther de méthyle et de tertibutyle, l'acétone, l'éthanol ou le 2-propanol.

L'invention fournit un procédé d'obtention des formes métastables des composés de formule I

10



dans laquelle

n représente 0, 1 ou 2 ;

et les radicaux R, identiques ou différents sont des groupes alkyle ou alcoxy ou
15 des atomes d'halogène.

De fait, la forme cristalline métastable présente un avantage significatif du point de vue galénique, spécialement dans le cas de forme galénique présentant un fort dosage en principe actif.

Le procédé de l'invention comprend plus précisément les étapes consistant à :

- a) salifier la forme stable correspondante du composé de formule I par formation d'un sel de l'acide carboxylique ;
- 5 b) acidifier une solution aqueuse du sel obtenu à l'issue de l'étape a) jusqu'à obtenir précipitation de l'acide carboxylique sous sa forme métastable.

La forme stable du composé de formule I peut-être préparée simplement par mise en œuvre des étapes consistant à :

- 10 - saponifier, de préférence par action de soude ou de potasse, à une température de 50 à 110°C, par exemple à une température de 60 à 85°C, un ester alkylique de l'acide 2E,4E-5-(3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1-benzoxépin-5-yl)-3-méthyl-pentadièn-2,4-oïque ;
- acidifier le milieu réactionnel résultant ;
- 15 - extraire l'acide obtenu par addition d'un solvant non miscible à l'eau, comme par exemple un éther ou un ester tel que l'acétate d'éthyle, évaporer le solvant ;
- cristalliser dans un solvant choisi parmi un alcool inférieur, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofur et l'acétone.
- 20 Des exemples d'alcanols inférieurs sont les alcools en C₁-C₄ tels que le méthanol, l'éthanol et le propanol.

A l'étape a), la salification peut-être réalisée avec des bases organiques ou minérales quelconques généralement utilisées dans la technique.

L'étape de salification peut ainsi conduire à un sel de métal alcalin, de 25 métal alcalinoterreux ou de métal de transition (tels que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium ou l'aluminium).

De manière préférée, la salification est réalisée par action d'hydroxyde de sodium ou de potassium, ce qui conduit respectivement au sel de sodium ou de potassium correspondant.

Le procédé de l'invention comprend plus précisément les étapes consistant à :

a) salifier la forme stable correspondante du composé de formule I par formation d'un sel de l'acide carboxylique ;

5 b) acidifier une solution aqueuse du sel obtenu à l'issue de l'étape a) jusqu'à obtenir précipitation de l'acide carboxylique sous sa forme métastable.

La forme stable du composé de formule I peut-être préparée simplement par mise en œuvre des étapes consistant à :

- saponifier, de préférence par action de soude ou de potasse, à une
10 température de 50 à 110°C, par exemple à une température de 60 à 85°C, un ester alkylique de l'acide 2E,4E-5-(3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1-benzoxépin-5-yl)-3-méthyl-pentadièn-2,4-oïque, ou, de façon plus générale, un ester alkylique correspondant au composé de formule I ;

- acidifier le milieu réactionnel résultant ;

15 - extraire l'acide obtenu par addition d'un solvant non miscible à l'eau comme par exemple un éther ou un ester tel que l'acétate d'éthyle, évaporer le solvant ;

- cristalliser dans un solvant choisi parmi un alcanol inférieur, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofuranne et l'acétone.

20 Des exemples d'alcanols inférieurs sont les alcools en C₁-C₄ tels que le méthanol, l'éthanol et le propanol.

A l'étape a), la salification peut-être réalisée avec des bases organiques ou minérales quelconques généralement utilisées dans la technique.

L'étape de salification peut ainsi conduire à un sel de métal alcalin, de
25 métal alcalinoterreux ou de métal de transition (tels que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium ou l'aluminium).

De manière préférée, la salification est réalisée par action d'hydroxyde de sodium ou de potassium, ce qui conduit respectivement au sel de sodium ou de potassium correspondant.

30 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le sel formé n'est pas isolé du milieu réactionnel. Ainsi, il est souhaitable d'opérer à l'étape a) en milieu

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le sel formé n'est pas isolé du milieu réactionnel. Ainsi, il est souhaitable d'opérer à l'étape a) en milieu aqueux.

De façon avantageuse, on ajoute à l'étape a) une base minérale ou
5 organique à une suspension de l'acide de formule I ou de l'un de ses dérivés dans l'eau.

De préférence, l'addition de la base est réalisée à une température comprise entre 10 et 30°C, mieux encore entre 15 et 20°C.

De manière habituelle, la concentration en acide en début de l'addition de
10 la base varie entre 0,1 et 5M, mieux encore entre 0,1 et 1M, par exemple entre 0,5M et 1M.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on filtre le milieu réactionnel sur papier filtre ou verre fritté, puis l'on rince le filtre par de l'eau que l'on joint au filtrat.

15 L'étape b) est alors mise en œuvre à partir de ce filtrat.

A l'étape b), on peut utiliser pour l'acidification un acide quelconque habituellement utilisé pour libérer une fonction carboxylique sous forme de sel. Des exemples d'acides utilisables sont par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique; un acide sulfurique, un acide phosphorique, un acide sulfonique,
20 l'acide citrique, l'acide maléique ou l'acide fumarique.

De préférence, l'acide utilisé pour l'acidification est l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

Selon le mode de réalisation préféré de l'invention décrit ci-dessus, l'acide est directement additionné au milieu réactionnel aqueux contenant le sel et
25 directement obtenu à l'étape a), sans isolement intermédiaire du sel.

En variante, le sel obtenu à l'étape a) est isolé puis redissous dans une solution aqueuse essentiellement constituée d'eau avant addition de l'acide, et par exemple avant addition d'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique.

Habituellement l'acidification est conduite à une température de 50 à
30 120°C, de préférence à une température comprise entre 70 et 90°C.

aqueux, la forme stable du composé de formule I étant alors, en général, en suspension dans de l'eau.

De façon avantageuse, on ajoute à l'étape a) une base minérale ou organique à une suspension de l'acide de formule I ou de l'un de ses dérivés dans l'eau.

De préférence, l'addition de la base est réalisée à une température comprise entre 10 et 30°C, mieux encore entre 15 et 20°C.

De manière habituelle, la concentration en acide en début de l'addition de la base varie entre 0,1 et 5M, mieux encore entre 0,1 et 1M, par exemple entre 0,5M et 1M.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on filtre le milieu réactionnel sur papier filtre ou verre fritté, puis l'on rince le filtre par de l'eau que l'on joint au filtrat.

L'étape b) est alors mise en œuvre à partir de ce filtrat.

A l'étape b), on peut utiliser pour l'acidification un acide quelconque habituellement utilisé pour libérer une fonction carboxylique sous forme de sel. Des exemples d'acides utilisables sont par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, un acide sulfurique, un acide phosphorique, un acide sulfonique, l'acide citrique, l'acide maléique ou l'acide fumarique.

De préférence, l'acide utilisé pour l'acidification est l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

Selon le mode de réalisation préféré de l'invention décrit ci-dessus, l'acide est directement additionné au milieu réactionnel aqueux contenant le sel et directement obtenu à l'étape a), sans isolement intermédiaire du sel.

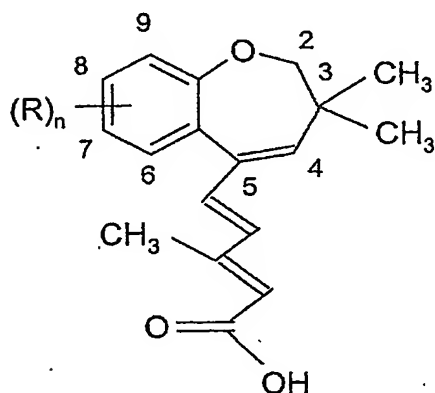
En variante, le sel obtenu à l'étape a) est isolé puis redissous dans une solution aqueuse essentiellement constituée d'eau avant addition de l'acide, et par exemple avant addition d'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique.

Habituellement l'acidification est conduite à une température de 50 à 120°C, de préférence à une température comprise entre 70 et 90°C. La précipitation est alors, en général, mise en œuvre par refroidissement du milieu réactionnel, par exemple entre 15 et 40°C.

La concentration en acide carboxylique de formule I varie préférentiellement entre 0,05 et 10M, de préférence entre 0,1 et 0,5M en fin d'acidification.

L'invention concerne en outre la forme métastable des composés de formule I résultant du procédé de l'invention :

5



I

dans laquelle

n représente 0, 1 ou 2 ;

et les radicaux R, identiques ou différents sont des groupes alkyle ou alcoxy ou
10 des atomes d'halogène.

Comme forme métastable préférée, on peut mentionner celle du composé de formule I dans laquelle n=1, et R en position 7, représente méthoxy.

La forme métastable du composé de formule I dans laquelle n représente 1 et R, en position 7, représente méthoxy est en outre caractérisé par :

15 - un point de fusion de 151 à 153°C tel que mesuré par analyse thermique différentielle par balayage entre 40 et 180°C à une vitesse de 0,5°C/min ; la courbe obtenue par analyse thermique différentielle est représentée à la figure 1.

- un spectre IR d'absorption, représenté à la figure 2, et défini par les longueurs d'onde d'absorption du tableau I suivant :

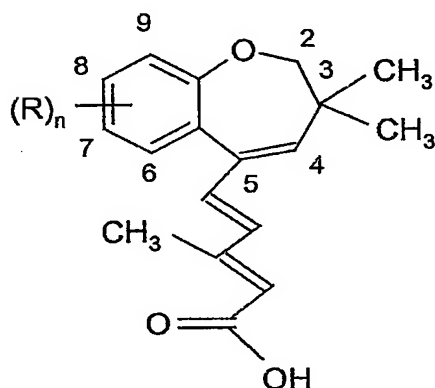
20

N°	Longueur d'onde d'absorption (cm ⁻¹)	Pourcentage de transmission (%)	Intensité
1	620,27	0,660	m
2	644,38	0,892	f

La concentration en acide carboxylique de formule I varie préférentiellement entre 0,05 et 10M, de préférence entre 0,1 et 0,5M en fin d'acidification.

L'invention concerne en outre la forme métastable des composés de formule I résultant du procédé de l'invention :

5



I

dans laquelle

n représente 0, 1 ou 2 ;

et les radicaux R, identiques ou différents sont des groupes alkyle ou alcoxy ou des atomes d'halogène.

10

Comme forme métastable préférée, on peut mentionner celle du composé de formule I dans laquelle n=1, et R en position 7, représente méthoxy.

La forme métastable du composé de formule I dans laquelle n représente 1 et R, en position 7, représente méthoxy est en outre caractérisé par :

15

- un point de fusion de 151 à 153°C tel que mesuré par analyse thermique différentielle par balayage entre 40 et 180°C à une vitesse de 10°C/min ; la courbe obtenue par analyse thermique différentielle est représentée à la figure 1.

- un spectre IR d'absorption, représenté à la figure 2, et défini par les longueurs d'onde d'absorption du tableau I suivant :

20

N°	Longueur d'onde d'absorption (cm ⁻¹)	Pourcentage de transmission (%)	Intensité
1	620,27	0,660	m
2	644,38	0,892	f

3	679,11	0,865	f
4	709,98	0,568	m
5	730,24	0,907	f
6	736,03	0,891	f
7	745,67	0,849	f
8	761,11	0,843	f
9	814,16	0,518	m
10	839,24	0,683	m
11	849,85	0,889	f
12	869,15	0,660	m
13	878,79	0,466	F
14	899,05	0,936	f
15	925,10	0,755	m
16	951,14	0,740	m
17	966,58	0,688	m
18	973,33	0,587	m
19	987,80	0,815	f
20	1028,31	0,641	m
21	1046,64	0,517	m
22	1052,43	0,562	m
23	1064,97	0,859	f
24	1128,64	0,825	f
25	1168,19	0,797	f
26	1190,37	0,422	F
27	1199,06	0,408	F
28	1212,56	0,441	F
29	1251,15	0,442	F
30	1270,44	0,254	F
31	1295,52	0,659	m

32	1318,67	0,825	f
33	1355,33	0,769	f
34	1391,98	0,872	f
35	1393,91	0,872	f
36	1413,21	0,651	m
37	1432,50	0,806	f
38	1464,33	0,743	m
39	1494,24	0,511	m
40	1572,37	0,707	m
41	1599,38	0,284	F
42	1623,50	0,810	f
43	1663,05	0,650	m
44	1676,55	0,458	F
45	2837,99	0,863	f
46	2871,75	0,847	f
47	2934,45	0,819	f
48	2960,50	0,818	f
49	3018,38	0,898	f

où

f signifie faible intensité,

F signifie forte intensité, et

m signifie moyenne intensité.

- 5 - un spectre de diffraction aux rayons X tel que représenté à la figure 3.

L'invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, la forme métastable d'un composé de formule I telle que définie ci-dessus, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 10 Ces compositions peuvent être administrées par voie orale sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie

transdermique sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale sous forme de solution, crème ou gel.

Une composition solide pour une administration orale est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent
5 délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant ou d'un correcteur de goût, et par mise en forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium,
10 et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthycellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthycellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine. Des exemples de lubrifiants englobent
15 le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylèneglycol, la silice et les huiles végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation dans les médicaments. Des exemples de correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Bien sûr, le comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre,
20 de gélatine ou analogue.

Une forme injectable contenant le composé de la présente invention en tant que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange dudit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent
25 de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, selon un procédé classique. Le cas échéant, la forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

Des exemples d'agents de mise en suspension englobent la méthycellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en
30 poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé.

Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

En outre, le stabilisant englobe le sulfite de sodium, le métrasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur englobe le p-hydroxybenzoate de méthyle, le p-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phényle, le crésol et le chlorocrésol.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation de la forme métastable d'un composé de formule I tel que défini ci-dessus pour la
10 préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose et le diabète.

L'invention est en outre illustrée par les deux exemples de réalisation suivants décrivant la préparation de chacune des formes stable et métastable du composé de formule I dans laquelle n représente 1 et R, en position 7, représente
15 méthoxy.

P.F. désigne le point de fusion.

EXEMPLE COMPARATIF 1

Préparation de la forme stable de l'acide 2E, 4E-5-(3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1-benzoxépin-5-yl)-3-méthyl-pentadièn-2,4-oïque.

On dissout 1,9 kg de 2E,4E-(méthoxy-7-diméthyl-3,3-dihydro-2,3-benzoxépine-1-yl-5)-5-méthyl-3-pentadièn-2,4-oate d'éthyle brut (composé 16a de la demande FR 98 16 574 dans 8,8l de méthanol, on y ajoute 8,8l d'eau puis 0,6l de lessive de soude et on chauffe le mélange hétérogène ainsi obtenu au reflux (78°C) sous agitation pendant 2 heures. On évapore ensuite la solution orange obtenue jusqu'à atteindre une température de 90°C puis on la refroidit vers 45°C et on y ajoute 8l de tertibutylméthyléther, puis 0,7 l d'acide sulfurique à 37,5%. On agite le mélange pendant 15 minutes entre 40 et 45°C, puis on décante la phase organique, on la lave à cette même température par 2 fois 5 l d'eau puis on la filtre et on distille le filtrat a pression normale. Lorsque le milieu réactionnel commence à cristalliser, on y ajoute 12 l d'acétonitrile puis on élimine par distillation à pression normale 6,5 l du mélange acétonitriletertibutylméthyléther d'extraction et on refroidit le mélange restant vers 25°C en 1h30 puis vers 10°C, température à laquelle on l'agite pendant 2h. On essore le précipité obtenu, on le lave successivement par 2 fois avec 1 l d'acétonitrile frais puis par 2 fois avec 2 l d'eau et on le sèche en étuve ventilée à 60°C.

Masse obtenue : 1,35 kg (théorique : 1,764 kg)

rendement = 82,3%

P.F. = 157,3°C (tel que mesuré sur Büchi).

HPLC : 99,89% de pureté

Le point de fusion tel que mesuré par analyse thermique différentielle est de 156°C. Il a été mesuré par balayage dans l'intervalle de température allant de 20°C à 180°C ; à une vitesse de montée en température de 10°C/min.

La courbe de l'analyse thermique différentielle est présentée à la figure 4.

A la figure 5 est représenté le spectre IR de la forme stable obtenue.

Les longueurs d'onde caractéristiques du spectre d'absorption IR de la forme stable sont indiquées dans le tableau II ci-dessous :

TABLEAU II

N°	Longueur d'onde (cm ⁻¹)	Pourcentage de transmission (%)	Intensité
1	619,30	0,674	m
2	643,42	0,810	m
3	679,11	0,699	m
4	709,98	0,473	F
5	731,20	0,725	m
6	740,85	0,729	m
7	744,71	0,709	m
8	760,14	0,655	m
9	813,20	0,418	F
10	819,95	0,616	F
11	839,24	0,532	F
12	850,82	0,720	m
13	870,11	0,445	F
14	878,79	0,337	TF
15	899,05	0,794	m
16	924,13	0,596	F
17	952,11	0,567	F
18	966,58	0,516	F
19	973,33	0,436	F
20	986,83	0,670	m
21	1028,31	0,482	F
22	1046,64	0,391	F
23	1064,00	0,740	m
24	1127,67	0,660	m
25	1167,22	0,604	F
26	1190,37	0,362	F
27	1199,06	0,311	TF
28	1210,63	0,452	F
29	1250,18	0,373	F
30	1269,47	0,257	TF
31	1294,56	0,573	F
32	1318,67	0,710	m
33	1355,33	0,648	F
34	1391,98	0,715	m
35	1412,24	0,534	F
36	1431,53	0,668	m
37	1459,51	0,624	F
38	1463,37	0,618	F
39	1493,27	0,514	F
40	1572,37	0,574	F
41	1597,45	0,310	TF

42	1622,53	0,711	m
43	1661,12	0,515	F
44	1677,52	0,383	F
45	2837,99	0,689	m
46	2870,79	0,675	m
47	2932,52	0,643	F
48	2959,53	0,652	F
49	3008,73	0,715	m
50	3015,48	0,714	m

m : signifie intensité moyenne

F : signifie intensité forte

TF : signifie intensité très forte.

- 5 Le spectre de diffraction RX de la forme stable est représenté à la figure 6.

EXEMPLE 2

Préparation de la forme métastable de l'acide 2E,4E-(méthoxy-7-diméthyl-3-dihydro-2,3-benzoxépine-1-yl-5)-5-méthyl-3-pentadién-2,4-oïque

- 10 A une suspension de 1kg de la forme stable de l'acide de 2E,4E-(méthoxy-7-diméthyl-3,3-dihydro-2,3-benzoxépine-1-yl-5)-5-méthyl-3-pentadién-2,4-oïque préparé à l'exemple 1 mis en suspension dans 4l d'eau, on ajoute sous agitation entre 15 et 20°C, 0,335l d'une solution aqueuse 10N d'hydroxyde de sodium (1,05 éq. de NaOH), on filtre la solution ainsi obtenue, on rince le filtre par 0,5l d'eau
- 15 qu'on joint au filtrat. Le filtrat est ensuite ajouté à une solution de 0,365l d'acide sulfurique à 37,5% dans 4l d'eau préalablement chauffée entre 80 et 85°C, on ajoute 0,5l d'eau puis on refroidit le mélange à 25°C et on essore le précipité ainsi formé. On le rince ensuite par 3 fois avec 2l d'eau puis on le sèche en étuve ventilée à 60°C.

- 20 Masse obtenue : 0,99 kg

Rendement : 99%

P.F. = 155,4°C (tel que mesuré sur Büchi).

Analyse HPLC : 99,7% de pureté.

A la figure 2 est représenté le spectre infrarouge de la forme métastable obtenue.

Le point de fusion de cette forme métastable s'étend de 151 à 153°C tel que mesuré par analyse thermique différentielle par balayage entre 40 et 180°C à une
5 vitesse de 0,5°C/minute.

La courbe obtenue par analyse thermique différentielle est représentée à la figure 1.

L'enthalpie de fusion en $\Delta_f H = 35,4$ kJ/mol.

Les longueurs d'onde d'absorption du spectre d'absorption IR représenté à
10 la figure 2 sont indiquées dans le tableau I proposé ci-dessus.

La figure 3 représente le spectre de diffraction aux rayons X.

EXEMPLE 3

Dans cet exemple, les avantages de la forme métastable sur la forme stable
15 ont été démontrés.

Les cinétiques de dissolution favorisent la biodisponibilité xénobiotique de ce type de principe actif. On sait également que les cinétiques de dissolution sont accélérés par augmentation de la surface spécifique. Une comparaison des densités apparentes et des surfaces spécifiques des deux formes cristallines
20 montre une plus grande densité apparente de la forme métastable par rapport à la forme thermodynamiquement stable pour une même valeur de la surface spécifique. Le tableau I ci-dessous rapporte les valeurs respectives de la densité apparente et de la surface spécifique (surface BET) pour les différentes formes cristallines.

25 Toutefois, une augmentation de la surface spécifique par diminution de la taille moyenne particulaire génère souvent une diminution de la densité.

Ainsi, le problème consiste à formuler le principe actif à partir d'une poudre qui n'est pas très dense, ce qui est particulièrement délicat dans le cas des formes galéniques à fort dosage en principe actif. L'utilisation de la forme
30 métastable permet de surmonter cette diminution en densité provoquée par tout type de broyage (tel que celui obtenu par passage dans un broyeur à couteau ou

dans un broyeur à billes) et particulièrement en vue d'une micronisation. La forme métastable présente donc un avantage significatif du point de vue galénique.

5

TABLEAU I

Forme cristalline	Surface spécifique ou BET (m ² /g)	Densité apparente
stable	0,4	0,29
métastable	2,8	0,30
stable	1,3	0,16
stable	1,5	0,18
métastable	3,1	0,30

Comparaison de la surface spécifique et de la densité apparente des formes cristallines stables et métastables

En outre, des études comparatives de broyage, en particulier par
 10 micronisation à jet ont été réalisées, de façon à obtenir des poudres des formes stables et métastables présentant la même surface spécifique. Ces études réalisées dans des conditions opératoires similaires (pression d'alimentation et pression de broyage) ont montré une plus grande surface spécifique (BET) dans le cas de la forme métastable. En d'autres termes, la forme métastable s'est révélée plus
 15 appropriée pour le broyage ou la micronisation.

Le tableau II ci-dessous propose une comparaison des surfaces spécifiques de différents lots du composé de formule I dans laquelle n représente 1 et R en position 7 représente méthoxy, obtenus par mise en œuvre de différentes conditions de broyage.

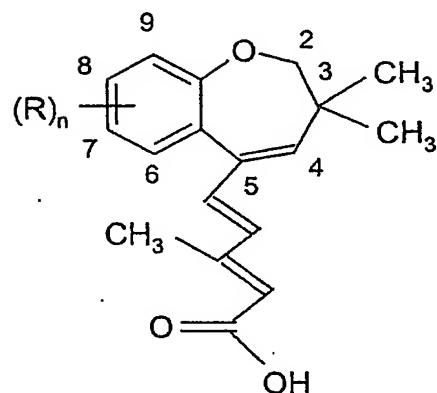
20

TABLEAU II

Forme cristalline	N° du lot	Conditions de broyage			BET (m ² /g)
		Pression d'alimentation (bar absolu)	Pression de broyage (bar absolu)	Flux d'alimentation (unité) ?	
stable	1	2,5	1,5	très faible	7,3
stable	2	2,5	1,5	2,0	3,5
stable	3	2,5	1,5	0,8	4,8
stable	4	3,0	2,0	1,8	7,6
stable	5	3,3	2,3	2,5	8,4
stable	6	3,0	2,0	2,0	7,6
métastable	7	2,5	1,5	2,4	9,1
métastable	8	2,5	1,5	6,5	9,2
métastable	9	2,0	1,0	4,5	6,2
métastable	10	2,5	1,5	1,5	10,2
métastable	11	2,2	1,2	5,0	7,2

REVENDICATIONS

1- Forme métastable des composés de formule :



dans laquelle

n représente 0, 1 ou 2 ;

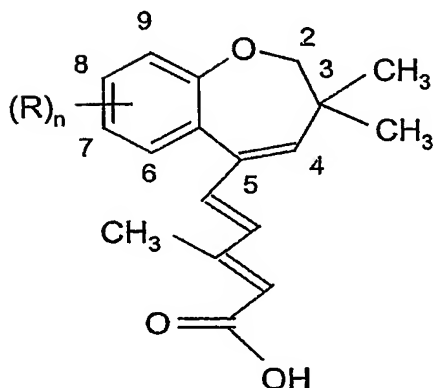
et les radicaux R, identiques ou différents sont des groupes alkyle ou alcoxy ou des atomes d'halogène.

2- Forme métastable selon la revendication 1 d'un composé de formule I dans laquelle n représente 1 et R, en position 7, représente méthoxy, ladite forme métastable étant caractérisée par un point de fusion de 151 à 153°C tel que mesuré par analyse thermique différentielle par balayage entre 40 et 180°C à une vitesse de 10°C/min., et un spectre de diffraction aux rayons X définis par les longueurs d'onde d'absorption du tableau I suivant :

N°	Longueur d'onde d'absorption (cm ⁻¹)	Pourcentage de transmission (%)	Intensité
1	620,27	0,660	m
2	844,38	0,892	f
3	679,11	0,865	f
4	709,98	0,568	m
5	730,24	0,907	f

REVENDICATIONS

1- Forme métastable des composés de formule :



I

dans laquelle

n représente 0, 1 ou 2 ;

et les radicaux R, identiques ou différents sont des groupes alkyle ou alcoxy ou des atomes d'halogène.

2- Forme métastable selon la revendication 1 d'un composé de formule I dans laquelle n représente 1 et R, en position 7, représente méthoxy, ladite forme métastable étant caractérisée par un point de fusion de 151 à 153°C tel que mesuré par analyse thermique différentielle par balayage entre 40 et 180°C à une vitesse de 10°C/min., et un spectre IR d'absorption défini par les longueurs d'onde d'absorption du tableau I suivant :

N°	Longueur d'onde d'absorption (cm ⁻¹)	Pourcentage de transmission (%)	Intensité
1	620,27	0,660	m
2	844,38	0,892	f
3	679,11	0,865	f
4	709,98	0,568	m
5	730,24	0,907	f

6	736,03	0,891	f
7	745,67	0,849	f
8	761,11	0,843	f
9	814,16	0,518	m
10	839,24	0,683	m
11	849,85	0,889	f
12	869,15	0,660	m
13	878,79	0,466	F
14	899,05	0,936	f
15	925,10	0,755	m
16	951,14	0,740	m
17	966,58	0,688	m
18	973,33	0,587	m
19	987,80	0,815	f
20	1028,31	0,641	m
21	1046,64	0,517	m
22	1052,43	0,562	m
23	1064,97	0,859	f
24	1128,64	0,825	f
25	1168,19	0,797	f
26	1190,37	0,422	F
27	1199,06	0,408	F
28	1212,56	0,441	F
29	1251,15	0,442	F
30	1270,44	0,254	F
31	1295,52	0,659	m
32	1318,67	0,825	f
33	1355,33	0,769	f
34	1391,98	0,872	f

6	736,03	0,891	f
7	745,67	0,849	f
8	761,11	0,843	f
9	814,16	0,518	m
10	839,24	0,683	m
11	849,85	0,889	f
12	869,15	0,660	m
13	878,79	0,466	F
14	899,05	0,936	f
15	925,10	0,755	m
16	951,14	0,740	m
17	966,58	0,688	m
18	973,33	0,587	m
19	987,80	0,815	f
20	1028,31	0,641	m
21	1046,64	0,517	m
22	1052,43	0,562	m
23	1064,97	0,859	f
24	1128,64	0,825	f
25	1168,19	0,797	f
26	1190,37	0,422	F
27	1199,06	0,408	F
28	1212,56	0,441	F
29	1251,15	0,442	F
30	1270,44	0,254	F
31	1295,52	0,659	m
32	1318,67	0,825	f
33	1355,33	0,769	f
34	1391,98	0,872	f

35	1393,91	0,872	f
36	1413,21	0,651	m
37	1432,50	0,806	f
38	1464,33	0,743	m
39	1494,24	0,511	m
40	1572,37	0,707	m
41	1599,38	0,284	F
42	1623,50	0,810	f
43	1663,05	0,650	m
44	1676,55	0,458	F
45	2837,99	0,863	f
46	2871,75	0,847	f
47	2934,45	0,819	f
48	2960,50	0,818	f
49	3018,38	0,898	f

où

f signifie faible intensité,

F signifie forte intensité, et

5 m signifie moyenne intensité.

3- Procédé d'obtention de la forme métastable d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, comprenant les étapes consistant à :

- 10 a) salifier la forme stable correspondante du composé de formule I par formation d'un sel de l'acide carboxylique ;
- b) acidifier une solution aqueuse du sel obtenu à l'issue de l'étape a) jusqu'à obtenir précipitation de l'acide carboxylique sous sa forme métastable.

35	1393,91	0,872	f
36	1413,21	0,651	m
37	1432,50	0,806	f
38	1464,33	0,743	m
39	1494,24	0,511	m
40	1572,37	0,707	m
41	1599,38	0,284	F
42	1623,50	0,810	f
43	1663,05	0,650	m
44	1676,55	0,458	F
45	2837,99	0,863	f
46	2871,75	0,847	f
47	2934,45	0,819	f
48	2960,50	0,818	f
49	3018,38	0,898	f

où

f signifie faible intensité,

F signifie forte intensité, et

5 m signifie moyenne intensité.

3- Procédé d'obtention de la forme métastable d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, comprenant les étapes consistant à :

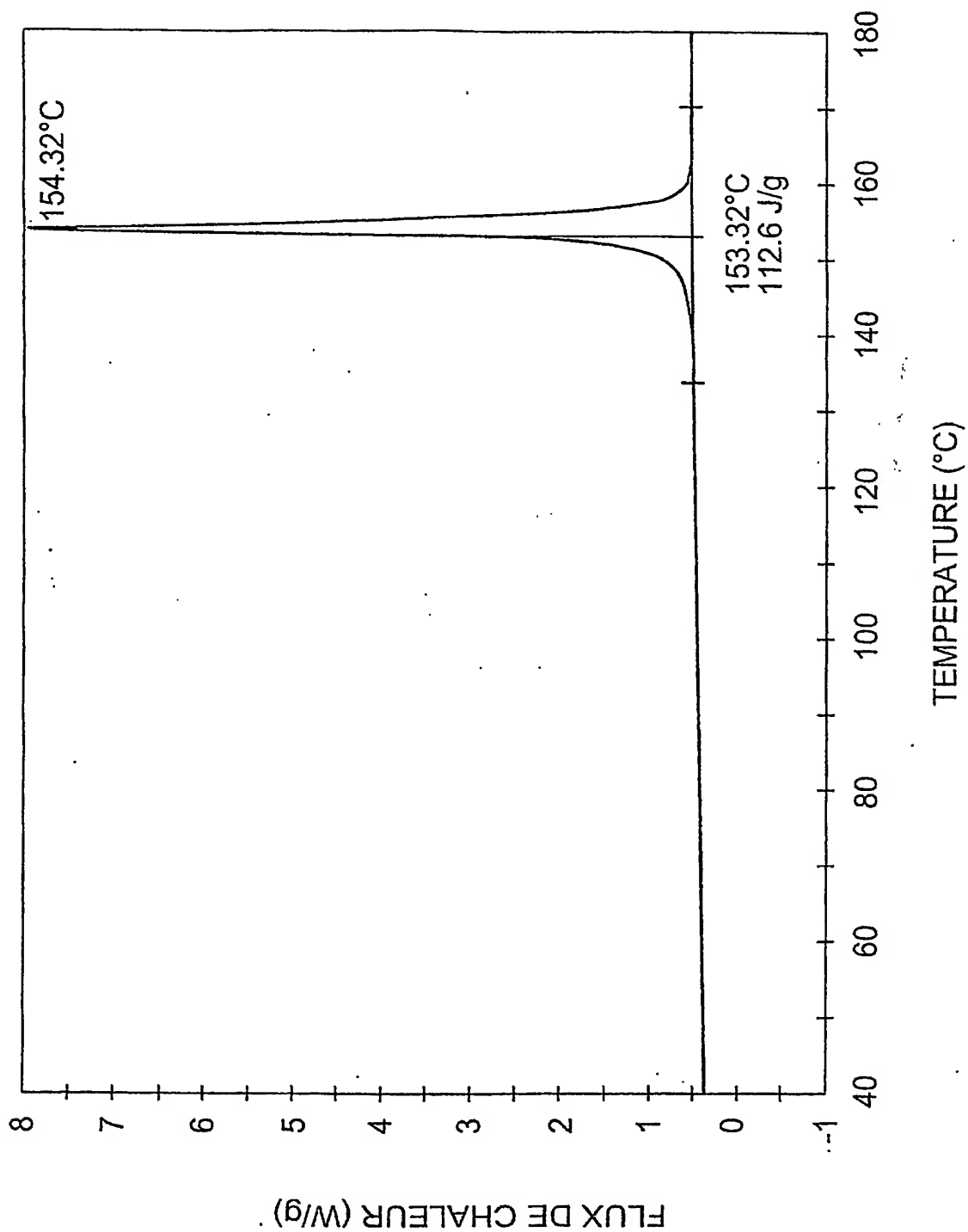
- 10 a) salifier la forme stable correspondante du composé de formule I par formation d'un sel de l'acide carboxylique ;
- b) acidifier une solution aqueuse du sel obtenu à l'issue de l'étape a) jusqu'à obtenir précipitation de l'acide carboxylique sous sa forme métastable.

- 4- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on forme un sel de sodium ou de potassium.
- 5- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on fait réagir la forme stable du composé de formule I avec de l'hydroxyde de potassium ou de l'hydroxyde de sodium.
- 6- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on procède en milieu aqueux, la forme stable du composé de formule I étant initialement en suspension dans de l'eau.
- 7- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'à l'étape b), l'acidification est mise en œuvre par action d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique.
- 8- Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que l'acidification à l'étape b) est réalisée par addition au milieu réactionnel d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique.
- 9- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 8 caractérisé en ce que la concentration en acide à l'étape b) varie entre 0,05 et 10 M, de préférence entre 0,1 et 0,5 M.
- 10- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 9 caractérisé en ce qu'à l'étape b) l'acidification est réalisée entre 50 et 120°C, et la précipitation est mise en œuvre par refroidissement du milieu réactionnel.
- 11- Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que pour la précipitation le milieu réactionnel est refroidi entre 15 et 40°C.

- 4- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on forme un sel de sodium ou de potassium.
- 5- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on fait
5 réagir la forme stable du composé de formule I avec de l'hydroxyde de potassium ou de l'hydroxyde de sodium.
- 6- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on procède en milieu aqueux, la forme stable du composé de formule I étant initialement en
10 suspension dans de l'eau.
- 7- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'à l'étape b), l'acidification est mise en œuvre par action d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique.
- 15 8- Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que l'acidification à l'étape b) est réalisée par addition au milieu réactionnel d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique.
- 20 9- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 8 caractérisé en ce que la concentration en acide à l'étape b) varie entre 0,05 et 10 M, de préférence entre 0,1 et 0,5 M.
- 10- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 9 caractérisé en ce
25 qu'à l'étape b) l'acidification est réalisée entre 50 et 120°C, et la précipitation est mise en œuvre par refroidissement du milieu réactionnel.
- 11- Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que pour la précipitation le milieu réactionnel est refroidi entre 15 et 40°C.

- 12- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 11 caractérisé en ce que la forme stable du composé de formule I est obtenue par saponification de l'ester alkylique correspondant, suivie des étapes d'acidification, extraction par un solvant non miscible à l'eau tel qu'un éther ou un ester, décantation, évaporation puis cristallisation dans un solvant choisi parmi un alcanol inférieur, l'acétronitrile, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofuranne, et l'acétone.
- 13- Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, la forme métastable d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 14- Utilisation de la forme métastable d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose et le diabète.

- 12- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 11 caractérisé en ce que la forme stable du composé de formule I est obtenue par saponification de l'ester alkylique correspondant, suivie des étapes d'acidification, extraction par un solvant non miscible à l'eau tel qu'un éther ou un ester, décantation, évaporation puis cristallisation dans un solvant choisi parmi un alcanol inférieur, l'acétronitrile, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofuranne, et l'acétone.
- 13- Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, la forme métastable d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 14- Utilisation de la forme métastable d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose et le diabète.

FIG. 1

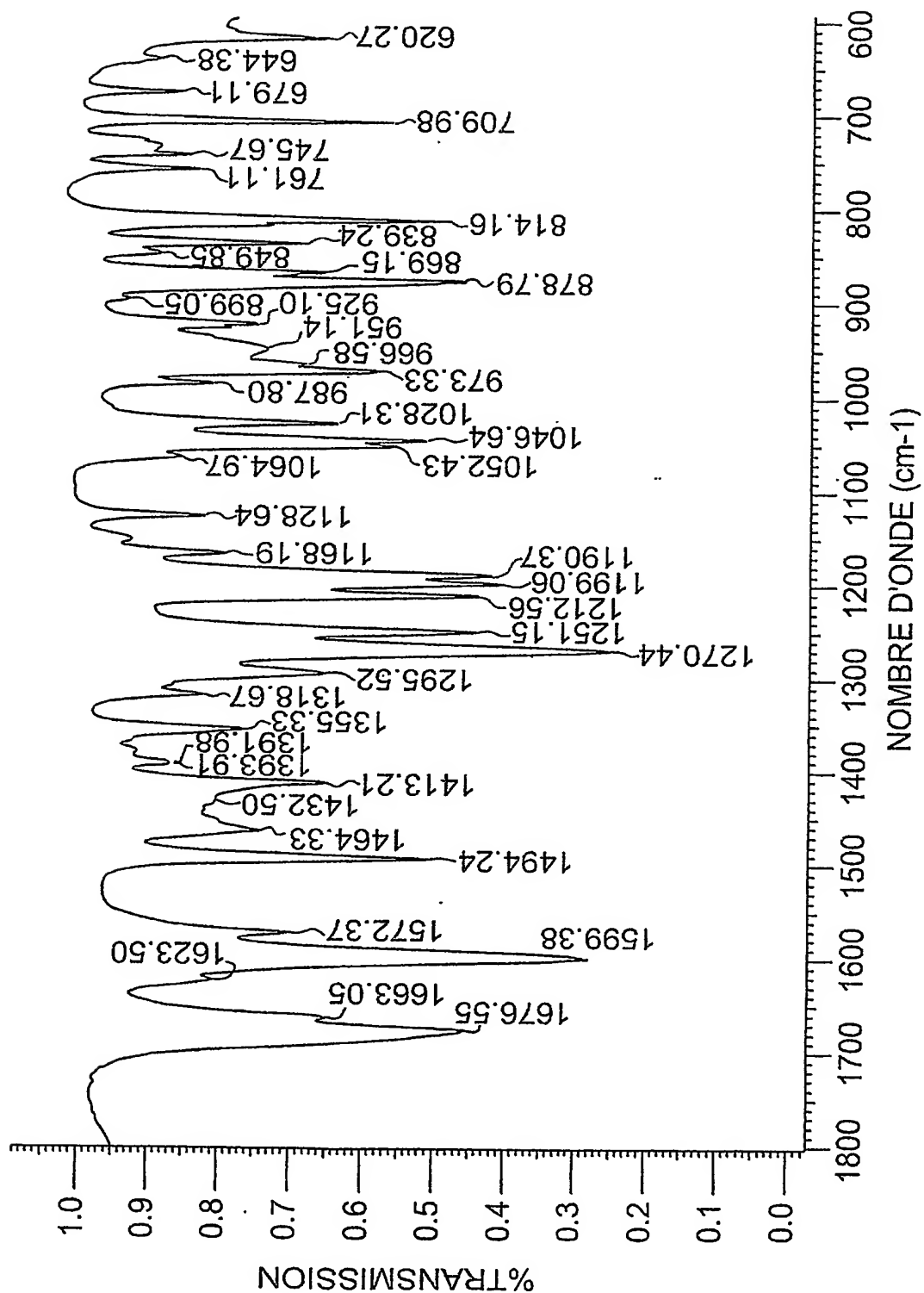
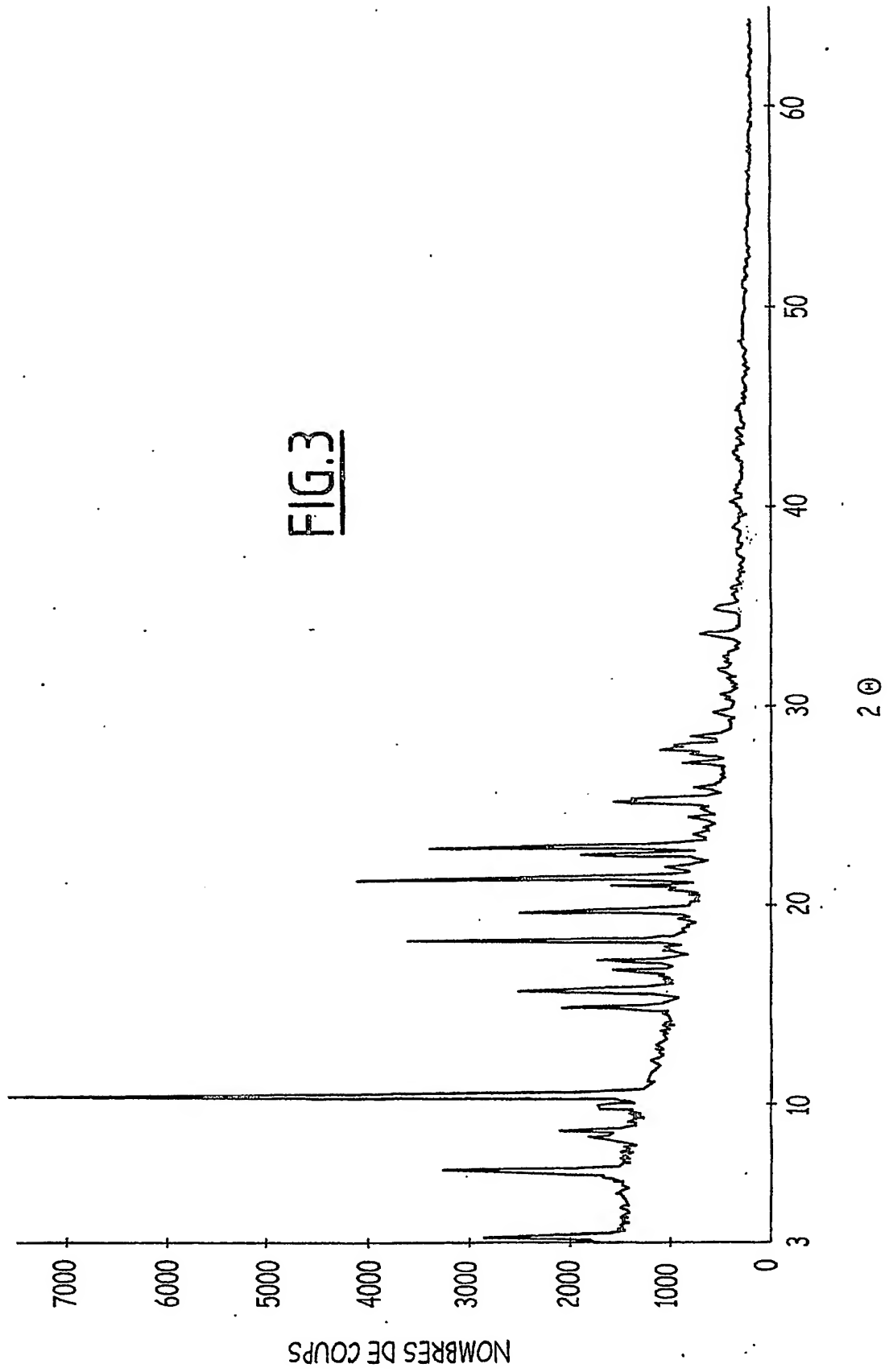
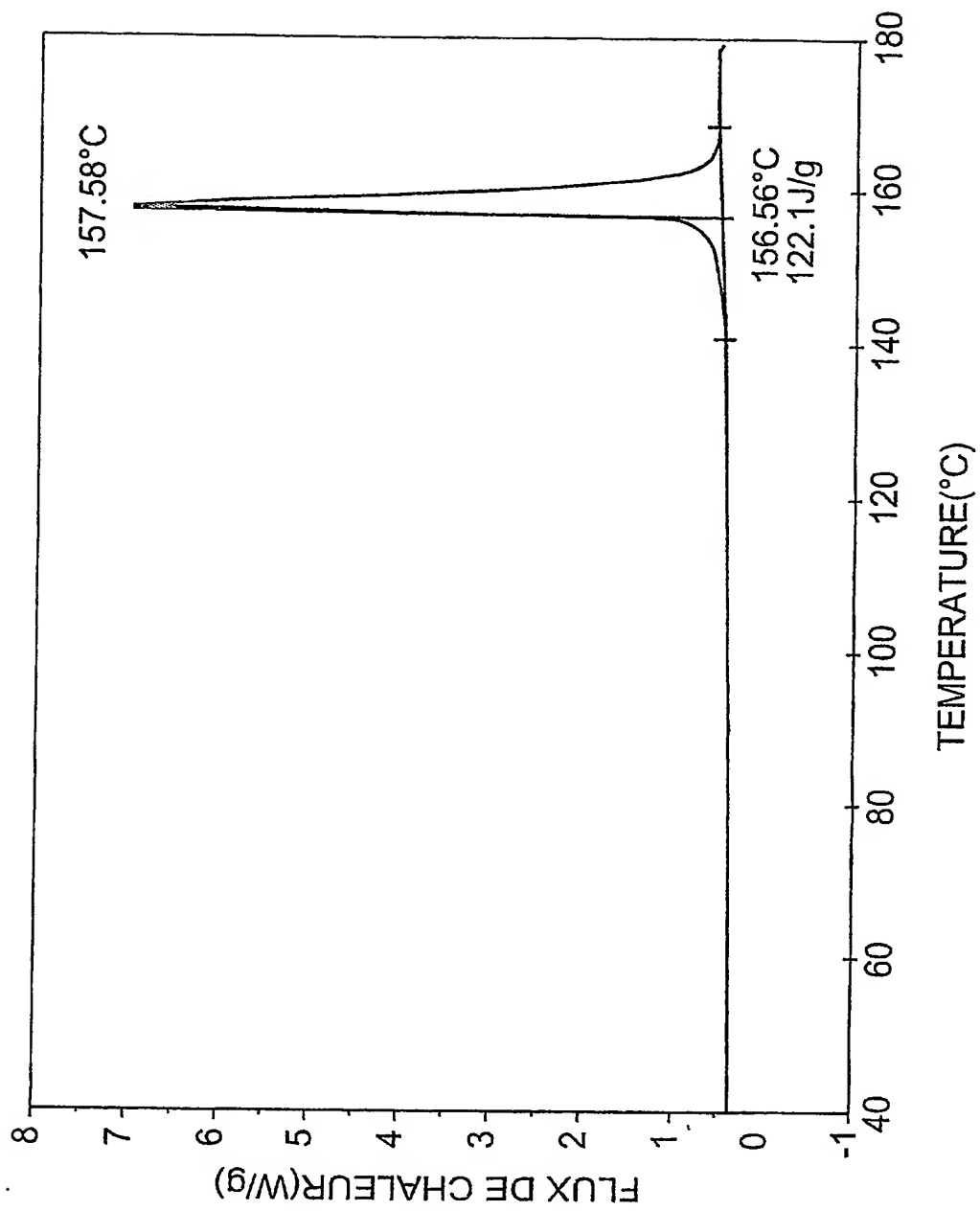


FIG.2

FIG.3

FIG.4

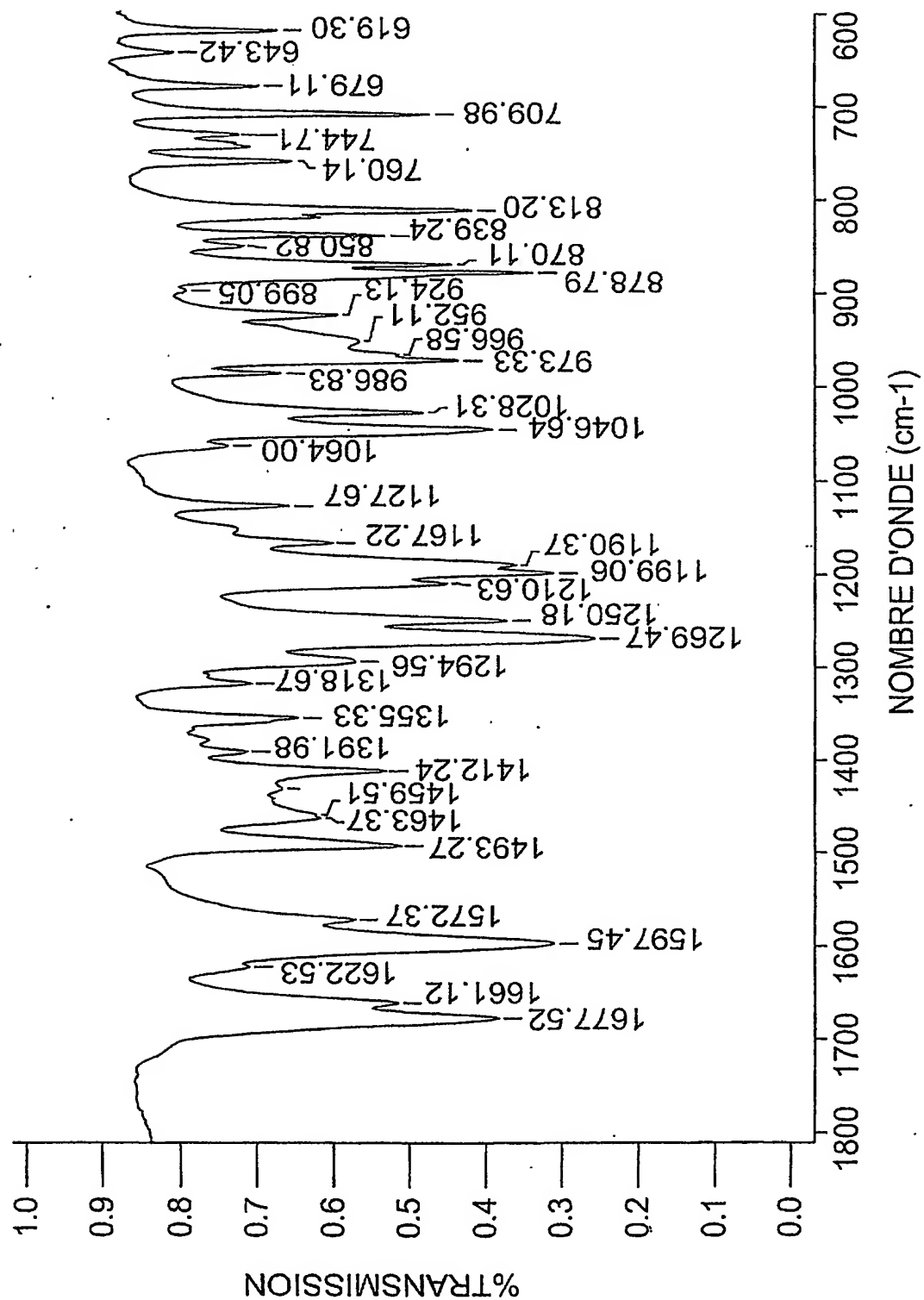
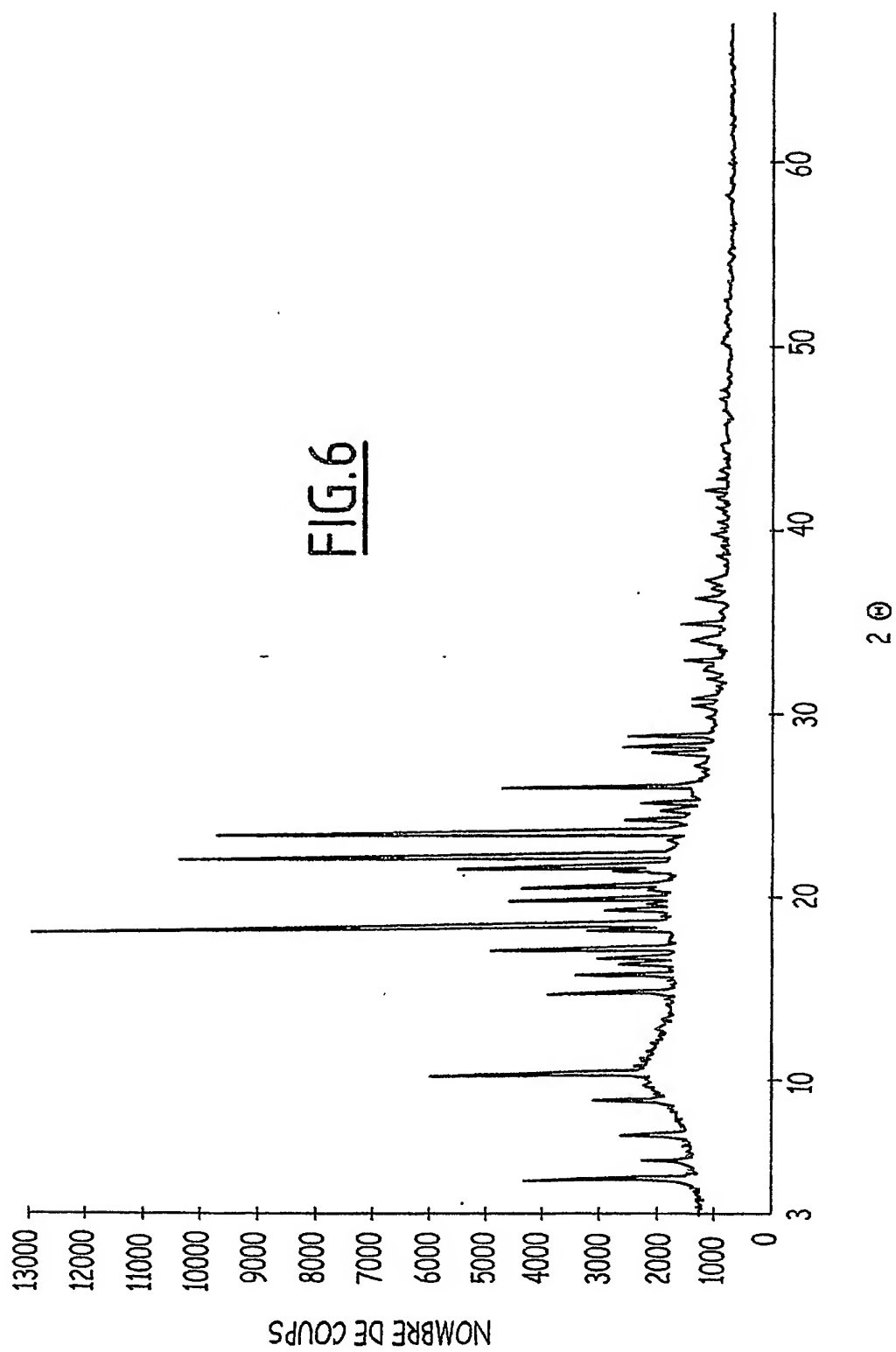


FIG.5



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W 270-01

Vos références pour ce dossier (facultatif) BFF 02/0057

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés métastables de benzoxépines utilisables dans le traitement des dyslipidémies, de l'athérosclérose et du diabète, compositions pharmaceutiques les contenant et procédés de préparation

LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	BOSC	
	Prénoms	Nathalie	
Adresse	Rue	159 rue de la Croix Blanche	
	Code postal et ville	69250 MONTANAY	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	FESTAL	
	Prénoms	Didier	
Adresse	Rue	Les Baronnie, 2 rue Pierre Baronnier.	
	Code postal et ville	69130 ECULLY	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	BOUDET	
	Prénoms	Bernard	
Adresse	Rue	98 rue du Faubourg d'Orléans	
	Code postal et ville	45300 PITHIVIERS	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 7 octobre 2002

C. JACOBSON
n° 92.1119

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.